

University of Groningen

Clinical and biological aspects of multiple myeloma

Hovenga, Sjoerd

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hovenga, S. (2007). *Clinical and biological aspects of multiple myeloma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Het multipel myeloom of de ziekte van Kahler is een kwaadaardige celwoekering van plasmacellen in het beenmerg die een monoklonale zware of lichte keten immunoglobuline produceren. De ziekte vormt ongeveer 10% van de hematologische maligniteiten. De ziekte wordt gekenmerkt door botpijnen als gevolg van osteolytische haarden, botbreuken, osteoporose, en door symptomen als gevolg van gecompromitteerde normale hematopoïese en door onderdrukking van de normale immunoglobuline synthese, waardoor recidiverende bacteriële infecties kunnen ontstaan.

In **hoofdstuk 1** wordt de normale en kwaadaardige ontwikkeling van B-lymfocyten beschreven, inclusief de ontwikkeling van kwaadaardige plasmacellen bij het multipel myeloom. De indeling in verschillende stadia volgens Durie & Salmon is de meest gebruikte voor patiënten met multipel myeloom. Recent is er een nieuwe internationale indeling ontwikkeld. Deze bestaat uit drie stadia, gebaseerd op de $\beta 2$ -microglobuline en albumine waarden, waarmee de mediane overleving van multipel myeloom patiënten kan worden voorspeld.

Andere prognostische factoren bij de standaard therapie, blijken ook relevant te zijn bij de behandeling met hoge dosis chemotherapie. Bekende prognostische factoren, zoals CRP, plasmacel labeling index, LDH, afwijkende cytogenetica en specifieke oppervlakte merkers van kwaadaardige plasma cellen, worden beschreven in de inleiding. De behandeling van multipel myeloom bestond de laatste 3 decennia voornamelijk uit het gebruik van alkylerende middelen met prednisolon. De ziekte is ongeneeslijk met een mediane overleving van 2-3 jaar. Meer intensieve behandelingschema's, zoals hoge dosis melphalan, konden gerealiseerd worden met autologe beenmerg- of perifere stamcelreinfusie. In Nederland is intensieve chemotherapie met hoge dosis melphalan en autologe stamceltransplantatie de standaard geworden voor multipel myeloom patiënten jonger dan 65 jaar. Ondanks langere mediane overleving met intensieve chemotherapie is de ziekte nog altijd ongeneeslijk.

Verdere ontwikkeling van behandelingschema's kan gerealiseerd worden door bestudering van de cellulaire processen en geprogrammeerde celdood (apoptosis) in multipel myeloom cellen.

Apoptosis vindt plaats via twee routes: (1) de extrinsieke of death receptor route,

gereguleerd via de tumor necrose factor-familie receptoren en liganden, en (2) de intrinsieke weg met vrijkomen van mitochondriale componenten. Het induceren van apoptosis vereist grote zorg bij de initiële bestudering van nieuwere middelen. Medicatie welke anti-apoptotische eiwitten blokkeren en lethaal zijn voor tumor cellen, zijn waarschijnlijk ook erg toxisch voor de gastheer. Specifiek gerichte middelen zijn daarvoor nodig.

Thalidomide en bortezomib zijn recent ontwikkelde middelen.

Thalidomide heeft een anti-myeloma effect via meerdere mechanismen.

Het voorkomt onder andere vorming van nieuwe bloedvaten naar de tumorcellen, het heeft invloed op het lokale afweersysteem,

induceert apoptosis van tumorcellen en heeft tevens een effect op het

beenmerg. Bortezomib (het voormalige PS-341) is een zogenaamde “small molecule”, welke selectief het 26S proteasoom kan blokkeren.

Het 26S proteasoom is een primaire component van het eiwitafbraak systeem van myelomacellen. Bortezomib remt hierbij de proliferatie van myelomacellen en induceert daarmee apoptosis van humane myeloma cellijnen.

Het remt tevens de activatie van nucleair factor-kappa B (NF- κ B), voorkomt resistentie tegen chemotherapie en heeft een additief anti-myeloma effect op dexamethason in vitro.

De eerste autologe stamceltransplantaties werden in de 80-er jaren van de vorige eeuw uitgevoerd. In de daar opvolgende jaren werd deze transplantatie geïntroduceerd in Nederland en de eerste resultaten van de patiënten behandeld in Groningen staan beschreven in **hoofdstuk 2**.

De behandeling bestond uit het zogenaamde vincristine, doxorubicine en dexamethason (VAD) inductie schema. Bij respons volgde een leukaferese procedure na hoge dosis cyclophosphamide en toediening van de groeifactor “granulocyte-colony stimulating factor” (G-CSF) voor de isolatie van perifere stamcellen. Na normalisatie van de perifere bloedcellen werden de patiënten behandeld met etoposide, cisplatinum, dexamethason en ara-C (EDAP).

Tot slot hoge dosis melphalan met autologe perifere stamcel reinfusie.

EDAP werd gekozen in verband met het ontbreken van kruisresistentie met andere chemotherapie. Met het gebruik van twee soorten G-CSF werden grote hoeveelheden stamcellen (CD34 positieve cellen) verzameld bij de meeste patiënten, hetgeen betekent dat wellicht veel lagere doseringen van G-CSF gebruikt zouden kunnen worden. Met het totale behandelingschema werd een respons gezien van 84% met bij 30% een complete remissie.

De mediane ziektevrije- en totale overleving was respectievelijk 29.0 en 44.0 maanden bij een mediane follow-up van 33 maanden.

Na de transplantatie werd bij 73% van de patiënten oligoclonale serum immuunglobulines (Ig's) gevonden.

Door middel van moleculair biologische technieken konden wij aantonen dat deze oligoclonale Ig's niet voortkwamen uit de clonale B-cellen van het multipel myeloom, maar eerder gerelateerd zijn aan het regenererende B cel compartiment. Dit betekent dat oligoclonale Ig's na transplantatie niet het eerste teken zijn van een recidief.

In **hoofdstuk 3** wordt hetzelfde behandelregime beschreven voor 3 patiënten met plasmacel leukemie, tezamen met een overzicht van de literatuur.

Plasmacel leukemie is met 2-3% van alle plasmacel dyscrasiën de minst voorkomende variant van het multipel myeloom. De primaire vorm komt voor bij multipel myeloom patiënten met een agressief snel beloop en korte overleving. Alhoewel slechts 3 patiënten zijn beschreven, suggereert de lange remissieduur van twee patiënten, dat intensieve chemotherapie wellicht hoopvol kan zijn voor deze patiëntengroep.

Fase 1-2 studies hebben aangetoond dat thalidomide bij een dosering van 200-800 mg effectief is bij refractoire multipel myeloom patiënten.

Echter, deze dosering is geassocieerd met vele bijwerkingen. Lagere doseringen thalidomide zijn ook onderzocht, vaak in combinatie met dexamethasone met een respons percentage van 55%. Deze combinatie geeft een verhoogd risico op trombose, hetgeen profylaxe met anticoagulantia noodzakelijk maakt.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht of een lage dosis thalidomide in combinatie met cyclophosphamide een effectief behandelregime zou kunnen zijn met minder bijwerkingen. Het geven van dagelijks lage dosis cyclophosphamide, ook wel metronomische dosering genoemd, geeft minder bijwerkingen, met daarbij continue onderdrukking van de maligne plasmacel kloon. De combinatie van thalidomide en cyclophosphamide resulteert in een direct cytotoxisch effect en tevens in remming van de angiogenese in het beenmerg. 38 patiënten met een refractoir multipel myeloom werden in deze studie geïncludeerd.

Bijwerkingen werden vastgesteld bij alle patiënten, waarbij de polyneuropathie het meest hinderlijk is. Met een mediane follow-up van 12 maanden zagen we een respons van 84%, waarbij 64% een partiële respons vertoonden.

De mediane ziektevrije overleving was 30 maanden met een mediane overleving van 20 maanden.

Door verschillende chemotherapeutische behandelingen worden myeloma cellen bloot gesteld aan meerdere stimuli. Resistentie tegen apoptosis kan ontstaat door beïnvloeding van het mitochondriale systeem (de intrinsieke apoptosis route). Het activeren van het mitochondriale systeem door verschillende stimuli is afhankelijk van de anti-apoptotische eiwitten van de BCL-familie. Anti-apoptotische eiwitten zoals Bcl-2, Bcl-xl en Mcl-1 zijn gelokaliseerd aan de buitenmembraan van het mitochondrium in myeloma cellen. Voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën is verder begrip van deze eiwitten noodzakelijk.

In **hoofdstuk 5** wordt de immunohistochemische expressie van Bcl-xl bestudeerd in 40 multipel myeloom patiënten bij diagnose en op het moment van recidief. Deze resultaten zijn vergeleken met de Bcl-xl expressie van normale beenmerg plasmacellen. De resultaten geven aan de Bcl-xl expressie is verhoogd in een subgroep van multipel myeloom patiënten, maar vooralsnog nog niet gecorreleerd met de klinische uitkomst.

Multipel myeloom plasmacellen kunnen onderscheiden worden van normale plasmacellen op basis van expressie van oppervlakte eiwitten/merkers. Eén van deze merkers betreft het CD27. CD27 is een transmembraan glycoproteïne van de Tumor Necrosis Factor Receptor familie. CD27 komt tot expressie bij een subgroep van B-cellen en bij de meerderheid van de perifere T-cellen. Het natuurlijke ligand van CD27 is CD70, welke tot expressie komt op geactiveerde B- en T -cellen. De CD27/CD70 interactie is betrokken bij de B cel ontwikkeling en overleving. In twee eerdere studies is aangetoond dat CD27 niet tot expressie komt op multipel myeloom plasmacellen.

In **hoofdstuk 6** is de CD27 expressie bestudeerd in een cross-sectionele multipel myeloom patiënten groep. CD27 wordt heterogeen tot expressie gebrachte op maligne plasmacellen. Plasmacellen van multipel myeloom patiënten in complete remissie vertonen daarbij een significant hogere expressie van CD27 in vergelijking met plasmacellen van multipel myeloom patiënten bij diagnose en op het moment van recidief of refractoire ziekte.

In een eerdere studie is aangetoond dat het genetisch profiel van nieuwe patiënten in hiërarchische clusters kon worden verdeeld. Deze clusters zijn geassocieerd met verschillende prognostische factoren.

In deze studie hebben we aangetoond dat de CD27 expressie overeenkomt met deze hiërarchische clusters, middels heranalyse van de eerder gepubliceerde cDNA microarray analyse.

Multipel myeloom patiënten met de laagste CD27 expressie waren allemaal geclusterd in de hoog risico patiënten groep, waarbij het mRNA expressie profiel overeenkomt met humane cellijnen.

Naar aanleiding hiervan is de CD27 expressie geanalyseerd in beenmerg samples van 67 patiënten bij diagnose.

De resultaten zijn in **hoofdstuk 7** beschreven en geven aan dat CD27 geen onafhankelijke negatieve prognostische factor is bij multipel myeloom.

In de generale discussie worden de laatste inzichten beschreven in de verdere ontwikkeling van nieuwe therapie mogelijkheden. Lopende gerandomiseerde klinische studies kunnen inzicht geven in de effecten van nieuwe agentia, mini-allogene transplantatie en onderhoudstherapie. Er is een voortdurende ontwikkeling van nieuwe middelen gebaseerd op de kennis van de biologische eigenschappen van het multipel myeloom. Met de recente ontwikkelingen van genetische profielen zullen steeds meer therapiemogelijkheden gebaseerd zijn op patiënt-specifieke genetische en fenotypische eigenschappen van de tumorcellen.

Op korte termijn zullen deze recente ontwikkelingen in ieder geval leiden tot een steeds betere classificatie van multipel myeloom patiënten die mogelijk profijt kunnen hebben van de nog steeds groeiende therapeutische mogelijkheden.

We hebben goede hoop dat de snelle ontwikkelingen in het onderzoek naar multipel myeloom uiteindelijk zal leiden tot mogelijke genezing of dat multipel myeloom in plaats van een ongeneeslijke ziekte kan worden omgebogen tot een chronische ziekte met lange overleving.